(12) INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau

(43) International Publication Date
11 October 2001 (11.10.2001)

PCT

(10) International Publication Number
WO 01/74857 A2

(51) International Patent Classification[7]: C07K 14/00

(21) International Application Number: PCT/US01/10729

(22) International Filing Date: 2 April 2001 (02.04.2001)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
60/194,164 3 April 2000 (03.04.2000) US

(71) Applicant *(for all designated States except US)*: **BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY** [US/US]; P.O. Box 4000, Lawrenceville-Princeton Road, Princeton, NJ 08543-4000 (US).

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants *(for US only)*: **LOPEZ-OTIN, Carlos** [ES/ES]; c/Pablo Laloux 10, 6, E-33400 Salinas (ES). **FREIJI, Jose, Maria, Perez** [ES/ES]; c/Los Eucaliptos 17, E-33008 Ovieda (ES). **BIANCHI, Albert, Bernard** [US/US]; 504 Canterbury Way, Princeton, NJ 08540-9478 (US). **MIGUEL, Santiago, Cal** [ES/ES]; c/Covadonga n5, 5D, E-33400 Aviles (ES). **GARCIA, Jose, Manuel, Lopez** [ES/ES]; Trav. Ciudades Hermanadas 1, 5E, E-33204 Gijón (ES). **TRAIL, Pamela** [US/US]; 400 Morgan Lane, West Haven, CT 06516-4175 (US).

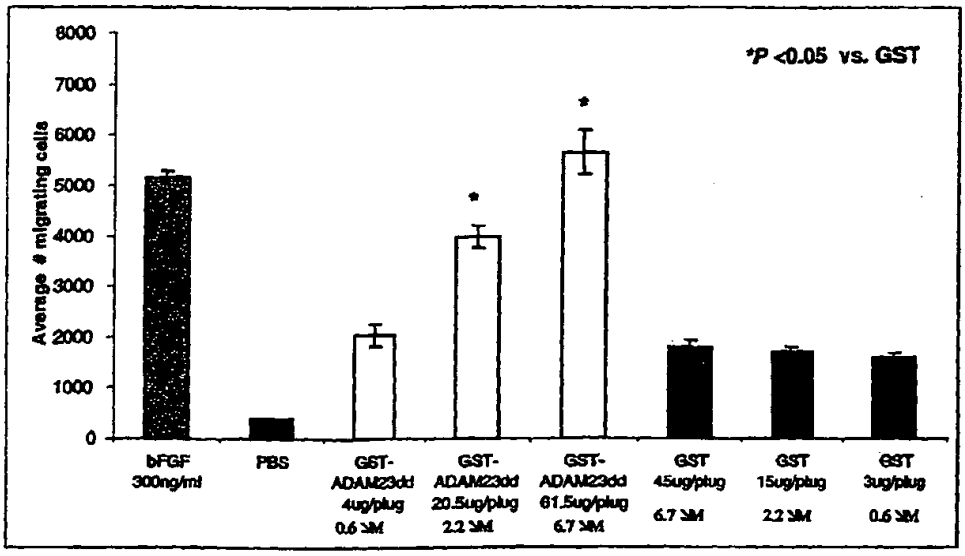
(74) Agents: **SWITZER, Joan, E.**; Bristol-Myers Squibb Company, P.O. Box 4000, Lawrenceville-Princeton Road, Princeton, NJ 08543 et al. (US).

(81) Designated States *(national)*: AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW.

(84) Designated States *(regional)*: ARIPO patent (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), Eurasian patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE,

[Continued on next page]

(54) Title: METHODS AND COMPOSITIONS FOR MODULATING INTEGRIN-MEDIATED CELL-CELL INTERACTIONS



(57) Abstract: Compositions and methods are provided for identifying and designing modulators of integrin-mediated cell-cell interactions through altering the interaction of ADAM 23 with $\alpha v\beta 3$ integrin. Compositions and methods are also provided for modulating integrin-mediated cell-cell interactions such as those involved in angiogenesis, induction of active metalloproteinases, tumor progression and neural tissue growth.

WO 01/74857 A2

LOCUS AX299710 4043 bp DNA linear PAT 26-NOV-2001
DEFINITION Sequence 2 from Patent WO0174857.
ACCESSION AX299710
VERSION AX299710.1 GI:17129252
SOURCE human.
ORGANISM Homo sapiens
Eukaryota; Metazoa; Chordata; Craniata; Vertebrata; Euteleostomi;
Mammalia; Eutheria; Primates; Catarrhini; Hominidae; Homo.
REFERENCE 1
AUTHORS Lopez-Otin,C., Freiji,J.M., Bianchi,A.B., Miguel,S.C., Garcia,J.M. and Trail,P.
TITLE Methods and compositions for modulating integrin-mediated cell-cell interactions
JOURNAL Patent: WO 0174857-A 2 11-OCT-2001;
Bristol-Myers Squibb Co. (US)

Query Match 86.7%; Score 1965.4; DB 6; Length 4043;
Best Local Similarity 99.7%; Pred. No. 0;
Matches 1969; Conservative 0; Mismatches 6; Indels 0; Gaps 0;

```
Qy      27 CTTGACACAAAGGCAAGACACCAGCAAAAACATAATAAGGCTGTCCATCTGGCCCAGGCA 86
           ||||||||||||||||||||||||||||||||||||||||||||||||||||||||||||
Db    1410 CTTGACACAAAGGCAAGACACCAGCAAAAACATAATAAGGCTGTCCATCTGGCCCAGGCA 1469

Qy      87 AGCTTCCAGATTGAAGCCTTCGGCTCCAAATTCATTCTTGACCTCATACTGAACAATGGT 146
           ||||||||||||||||||||||||||||||||||||||||||||||||||||||||||||
Db    1470 AGCTTCCAGATTGAAGCCTTCGGCTCCAAATTCATTCTTGACCTCATACTGAACAATGGT 1529

Qy     147 TTGTTGTCTTCTGATTATGTGGAGATTCACTACGAAAATGGGAAACCACAGTACTCTAAG 206
           ||||||||||||||||||||||||||||||||||||||||||||||||||||||||||||
Db    1530 TTGTTGTCTTCTGATTATGTGGAGATTCACTACGAAAATGGGAAACCACAGTACTCTAAG 1589

Qy     207 GGTGGAGAGCACTGTTACTACCATGGAAGCATCAGAGGCGTCAAAGACTCCAAGGTGGCT 266
           ||||||||||||||||||||||||||||||||||||||||||||||||||||||||||||
Db    1590 GGTGGAGAGCACTGTTACTACCATGGAAGCATCAGAGGCGTCAAAGACTCCAAGGTGGCT 1649

Qy     267 CTGTCAACCTGCAATGGACTTCATGGCATGTTTGAAGATGATACCTTCGTGTATATGATA 326
           ||||||||||||||||||||||||||||||||||||||||||||||||||||||||||||
Db    1650 CTGTCAACCTGCAATGGACTTCATGGCATGTTTGAAGATGATACCTTCGTGTATATGATA 1709

Qy     327 GAGCCACTAGAGCTGGTTCATGATGAGAAAAGCACAGGTCGACCACATATAATCCAGAAA 386
           ||||||||||||||||||||||||||||||||||||||||||||||||||||||||||||
Db    1710 GAGCCACTAGAGCTGGTTCATGATGAGAAAAGCACAGGTCGACCACATATAATCCAGAAA 1769

Qy     387 ACCTTGGCAGGACAGTATTCTAAGCAAATGAAGAATCTCACTATGGAAAGAGGTGACCAG 446
           ||||||||||||||||||||||||||||||||||||||||||||||||||||||||||||
Db    1770 ACCTTGGCAGGACAGTATTCTAAGCAAATGAAGAATCTCACTATGGAAAGAGGTGACCAG 1829

Qy     447 TGGCCCTTTCTCTCTGAATTACAGTGGTTGAAAAGAAGGAAGAGAGCAGTGAATCCATCA 506
           ||||||||||||||||||||||||||||||||||||||||||||||||||||||||||||
Db    1830 TGGCCCTTTCTCTCTGAATTACAGTGGTTGAAAAGAAGGAAGAGAGCAGTGAATCCATCA 1889

Qy     507 CGTGGTATATTTGAAGAAATGAAATATTTGGAACTTATGATTGGTAATGATCACAAAACG 566
           |||||||||||||||||||||||||||||||||||| ||||||||||||||||
Db    1890 CGTGGTATATTTGAAGAAATGAAATATTTGGAACTTATGATTGTTAATGATCACAAAACG 1949
```

```
Qy     567 TATAAGAAGCATCGCTCTTCTCATGCACATACCAACAACTTTGCAAAGTCCGTGGTCAAC 626
           ||||||||||||||||||||||||||||||||||||||||||||||||||||||||||||
Db    1950 TATAAGAAGCATCGCTCTTCTCATGCACATACCAACAACTTTGCAAAGTCCGTGGTCAAC 2009

Qy     627 CTTGTGGATTCTATTTACAAGGAGCAGCTCAACACCAGGGTTGTCCTGGTGGCTGTAGAG 686
           ||||||||||||||||||||||||||||||||||||||||||||||||||||||||||||
Db    2010 CTTGTGGATTCTATTTACAAGGAGCAGCTCAACACCAGGGTTGTCCTGGTGGCTGTAGAG 2069

Qy     687 ACCTGGACTGAGAAGGATCAGATTGACATCACCACCAACCCTGTGCAGATGCTCCATGAG 746
           ||||||||||||||||||||||||||||||||||||||||||||||||||||||||||||
Db    2070 ACCTGGACTGAGAAGGATCAGATTGACATCACCACCAACCCTGTGCAGATGCTCCATGAG 2129

Qy     747 TTCTCAAAATACCGGCAGCGCATTAAGCAGCATGCTGATGCTGTGCACCTCATCTCGCGG 806
           ||||||||||||||||||||||||||||||||||||||||||||||||||||||||||||
Db    2130 TTCTCAAAATACCGGCAGCGCATTAAGCAGCATGCTGATGCTGTGCACCTCATCTCGCGG 2189

Qy     807 GTGACATTTCACTATAAGAGAAGCAGTCTGAGTTACTTTGAAGGTGTCTGTTCTCGCACA 866
           |||||||||||||||||||||||||||||||||||| ||||||||||||||||||||||
Db    2190 GTGACATTTCACTATAAGAGAAGCAGTCTGAGTTACTTTGGAGGTGTCTGTTCTCGCACA 2249

Qy     867 AGAGGAGTTGGTGTGAATGAGTATGGTCTTCCAATGGCAGTGGCACAAGTATTATCGCAG 926
           ||||||||||||||||||||||||||||||||||||||||||||||||||||||||||||
Db    2250 AGAGGAGTTGGTGTGAATGAGTATGGTCTTCCAATGGCAGTGGCACAAGTATTATCGCAG 2309

Qy     927 AGCCTGGCTCAAAACCTTGGAATCCAATGGGAACCTTCTAGCAGAAAGCCAAAATGTGAC 986
           ||||||||||||||||||||||||||||||||||||||||||||||||||||||||||||
Db    2310 AGCCTGGCTCAAAACCTTGGAATCCAATGGGAACCTTCTAGCAGAAAGCCAAAATGTGAC 2369

Qy     987 TGCACAGAATCCTGGGGTGGCTGCATCATGGAGGAAACAGGGGTGTCCCATTCTCGAAAA 1046
           ||||||||||||||||||||||||||||||||||||||||||||||||||||||||||||
Db    2370 TGCACAGAATCCTGGGGTGGCTGCATCATGGAGGAAACAGGGGTGTCCCATTCTCGAAAA 2429

Qy    1047 TTTTCAAAGTGCAGCATTTTGGAGTATAGAGACTTTTTACAGAGAGGAGGTGGAGCCTGC 1106
           ||||||||||||||||||||||||||||||||||||||||||||||||||||||||||||
Db    2430 TTTTCAAAGTGCAGCATTTTGGAGTATAGAGACTTTTTACAGAGAGGAGGTGGAGCCTGC 2489

Qy    1107 CTTTTCAACAGGCCAACAAAGCTATTTGAGCCCACGGAATGTGGAAATGGATACGTGGAA 1166
           ||||||||||||||||||||||||||||||||||||||||||||||||||||||||||||
Db    2490 CTTTTCAACAGGCCAACAAAGCTATTTGAGCCCACGGAATGTGGAAATGGATACGTGGAA 2549

Qy    1167 GCTGGGGAGGAGTGTGATTGTGGTTTTCATGTGGAATGCTATGGATTATGCTGTAAGAAA 1226
           ||||||||||||||||||||||||||||||||||||||||||||||||||||||||||||
Db    2550 GCTGGGGAGGAGTGTGATTGTGGTTTTCATGTGGAATGCTATGGATTATGCTGTAAGAAA 2609

Qy    1227 TGTTCCCTCTCCAACGGGGCTCACTGCAGCGACGGGCCCTGCTGTAACAATACCTCATGT 1286
           ||||||||||||||||||||||||||||||||||||||||||||||||||||||||||||
Db    2610 TGTTCCCTCTCCAACGGGGCTCACTGCAGCGACGGGCCCTGCTGTAACAATACCTCATGT 2669

Qy    1287 CTTTTTCAGCCACGAGGGTATGAATGCCGGGATGCTGTGAACGAGTGTGATATTACTGAA 1346
           ||||||||||||||||||||||||||||||||||||||||||||||||||||||||||||
Db    2670 CTTTTTCAGCCACGAGGGTATGAATGCCGGGATGCTGTGAACGAGTGTGATATTACTGAA 2729

Qy    1347 TATTGTACTGGAGACTCTGGTCAGTGCCCACCAAATCTTCATAAGCAAGACGGATATGCA 1406
           ||||||||||||||||||||||||||||||||||||||||||||||||||||||||||||
Db    2730 TATTGTACTGGAGACTCTGGTCAGTGCCCACCAAATCTTCATAAGCAAGACGGATATGCA 2789
```

```
Qy    1407 TGCAATCAAAATCAGGGCCGCTGCTACAATGGCGAGTGCAAGACCAGAGACAACCAGTGT 1466
           ||||||||||||||||||||||||||||||||||||||||||||||||||||||||||||
Db    2790 TGCAATCAAAATCAGGGCCGCTGCTACAATGGCGAGTGCAAGACCAGAGACAACCAGTGT 2849

Qy    1467 CAGTACATCTGGGGAACAAAGGCTGCAGGGTCTGACAAGTTCTGCTATGAAAAGCTGAAT 1526
           ||||||||||||||||||||||||||||||||||||||||||||||||||||||||||||
Db    2850 CAGTACATCTGGGGAACAAAGGCTGCAGGGTCTGACAAGTTCTGCTATGAAAAGCTGAAT 2909

Qy    1527 ACAGAAGGCACTGAGAAGGGAAACTGCGGGAAGGATGGAGACCGGTGGATTCAGTGCAGC 1586
           ||||||||||||||||||||||||||||||||||||||||||||||||||||||||||||
Db    2910 ACAGAAGGCACTGAGAAGGGAAACTGCGGGAAGGATGGAGACCGGTGGATTCAGTGCAGC 2969

Qy    1587 AAACATGATGTGTTCTGTGGATTCTTACTCTGTACCAATCTTACTCGAGCTCCACGTATT 1646
           ||||||||||||||||||||||||||||||||||||||||||||||||||||||||||||
Db    2970 AAACATGATGTGTTCTGTGGATTCTTACTCTGTACCAATCTTACTCGAGCTCCACGTATT 3029

Qy    1647 GGTCAACTTCAGGGTGAGATCATTCCAACTTCCTTCTACCATCAAGGCCGGGTGATTGAC 1706
           ||||||||||||||||||||||||||||||||||||||||||||||||||||||||||||
Db    3030 GGTCAACTTCAGGGTGAGATCATTCCAACTTCCTTCTACCATCAAGGCCGGGTGATTGAC 3089

Qy    1707 TGCAGTGGTGCCCATGTAGTTTTAGATGATGATACGGATGTGGGCTATGTAGAAGATGGA 1766
           ||||||||||||||||||||||||||||||||||||||||||||||||||||||||||||
Db    3090 TGCAGTGGTGCCCATGTAGTTTTAGATGATGATACGGATGTGGGCTATGTAGAAGATGGA 3149

Qy    1767 ACGCCATGTGGCCCGTCTATGATGTGTTTAGATCGGAAGTGCCTACAAATTCAAGCCCTA 1826
           ||||||||||||||||||||||||||||||||||||||||||||||||||||||||||||
Db    3150 ACGCCATGTGGCCCGTCTATGATGTGTTTAGATCGGAAGTGCCTACAAATTCAAGCCCTA 3209

Qy    1827 AATATGAGCAGCTGTCCACTCGATTCCAAGGGTAAAGTCTGTTCGGGCCATGGGGTGTGT 1886
           ||||||||||||||||||||||||||||||||||||||||||||||||||||||||||||
Db    3210 AATATGAGCAGCTGTCCACTCGATTCCAAGGGTAAAGTCTGTTCGGGCCATGGGGTGTGT 3269

Qy    1887 AGTAATGAAGCCACCTGCATTTGTGATTTCACCTGGGCAGGGACAGATTGCAGTATCCGG 1946
           ||||||||||||||||||||||||||||||||||||||||||||||||||||||||||||
Db    3270 AGTAATGAAGCCACCTGCATTTGTGATTTCACCTGGGCAGGGACAGATTGCAGTATCCGG 3329

Qy    1947 GATCCAGTTAGGAACCTTCACCCCCCCAAGGATGAAGGACCCAAGGGTTTGTGTG 2001
           ||||||||||||||||||||||||||||||||||||||||||||||||||||  |||
Db    3330 GATCCAGTTAGGAACCTTCACCCCCCCAAGGATGAAGGACCCAAGGGTCCTAGTG 3384
```

LOCUS AX299710 4043 bp DNA linear PAT 26-NOV-2001
DEFINITION Sequence 2 from Patent WO0174857.
ACCESSION AX299710
VERSION AX299710.1 GI:17129252
SOURCE human.
ORGANISM Homo sapiens
Eukaryota; Metazoa; Chordata; Craniata; Vertebrata; Euteleostomi;
Mammalia; Eutheria; Primates; Catarrhini; Hominidae; Homo.
REFERENCE 1
AUTHORS Lopez-Otin,C., Freiji,J.M., Bianchi,A.B., Miguel,S.C., Garcia,J.M. and Trail,P.
TITLE Methods and compositions for modulating integrin-mediated cell-cell interactions
JOURNAL Patent: WO 0174857-A 2 11-OCT-2001;
Bristol-Myers Squibb Co. (US)

Alignment Scores:

Pred. No.:	5.79e-304	Length:	4043
Score:	3621.00	Matches:	654
Percent Similarity:	99.70%	Conservative:	0
Best Local Similarity:	99.70%	Mismatches:	2
Query Match:	93.86%	Indels:	0
DB:	6	Gaps:	0

US-09-809-617-2 (1-696) x AX299710 (1-4043)

```
Qy       9 LeuAspThrLysAlaArgHisGlnGlnLysHisAsnLysAlaValHisLeuAlaGlnAla 28
           ||||||||||||||||||||||||||||||||||||||||||||||||||||||||||||
Db    1410 CTTGACACAAAGGCAAGACACCAGCAAAAACATAATAAGGCTGTCCATCTGGCCCAGGCA 1469

Qy      29 SerPheGlnIleGluAlaPheGlySerLysPheIleLeuAspLeuIleLeuAsnAsnGly 48
           ||||||||||||||||||||||||||||||||||||||||||||||||||||||||||||
Db    1470 AGCTTCCAGATTGAAGCCTTCGGCTCCAAATTCATTCTTGACCTCATACTGAACAATGGT 1529

Qy      49 LeuLeuSerSerAspTyrValGluIleHisTyrGluAsnGlyLysProGlnTyrSerLys 68
           ||||||||||||||||||||||||||||||||||||||||||||||||||||||||||||
Db    1530 TTGTTGTCTTCTGATTATGTGGAGATTCACTACGAAAATGGGAAACCACAGTACTCTAAG 1589

Qy      69 GlyGlyGluHisCysTyrTyrHisGlySerIleArgGlyValLysAspSerLysValAla 88
           ||||||||||||||||||||||||||||||||||||||||||||||||||||||||||||
Db    1590 GGTGGAGAGCACTGTTACTACCATGGAAGCATCAGAGGCGTCAAAGACTCCAAGGTGGCT 1649

Qy      89 LeuSerThrCysAsnGlyLeuHisGlyMetPheGluAspAspThrPheValTyrMetIle 108
           ||||||||||||||||||||||||||||||||||||||||||||||||||||||||||||
Db    1650 CTGTCAACCTGCAATGGACTTCATGGCATGTTTGAAGATGATACCTTCGTGTATATGATA 1709

Qy     109 GluProLeuGluLeuValHisAspGluLysSerThrGlyArgProHisIleIleGlnLys 128
           ||||||||||||||||||||||||||||||||||||||||||||||||||||||||||||
Db    1710 GAGCCACTAGAGCTGGTTCATGATGAGAAAAGCACAGGTCGACCACATATAATCCAGAAA 1769

Qy     129 ThrLeuAlaGlyGlnTyrSerLysGlnMetLysAsnLeuThrMetGluArgGlyAspGln 148
           ||||||||||||||||||||||||||||||||||||||||||||||||||||||||||||
Db    1770 ACCTTGGCAGGACAGTATTCTAAGCAAATGAAGAATCTCACTATGGAAAGAGGTGACCAG 1829

Qy     149 TrpProPheLeuSerGluLeuGlnTrpLeuLysArgArgLysArgAlaValAsnProSer 168
           ||||||||||||||||||||||||||||||||||||||||||||||||||||||||||||
Db    1830 TGGCCCTTTCTCTCTGAATTACAGTGGTTGAAAAGAAGGAAGAGAGCAGTGAATCCATCA 1889
```

```
Qy    169 ArgGlyIlePheGluGluMetLysTyrLeuGluLeuMetIleGlyAsnAspHisLysThr 188
          ||||||||||||||||||||||||||||||||||||||||||   ||||||||||||||||
Db   1890 CGTGGTATATTTGAAGAAATGAAATATTTGGAACTTATGATTGTTAATGATCACAAAACG 1949

Qy    189 TyrLysLysHisArgSerSerHisAlaHisThrAsnAsnPheAlaLysSerValValAsn 208
          ||||||||||||||||||||||||||||||||||||||||||||||||||||||||||||||
Db   1950 TATAAGAAGCATCGCTCTTCTCATGCACATACCAACAACTTTGCAAAGTCCGTGGTCAAC 2009

Qy    209 LeuValAspSerIleTyrLysGluGlnLeuAsnThrArgValValLeuValAlaValGlu 228
          ||||||||||||||||||||||||||||||||||||||||||||||||||||||||||||||
Db   2010 CTTGTGGATTCTATTTACAAGGAGCAGCTCAACACCAGGGTTGTCCTGGTGGCTGTAGAG 2069

Qy    229 ThrTrpThrGluLysAspGlnIleAspIleThrThrAsnProValGlnMetLeuHisGlu 248
          ||||||||||||||||||||||||||||||||||||||||||||||||||||||||||||||
Db   2070 ACCTGGACTGAGAAGGATCAGATTGACATCACCACCAACCCTGTGCAGATGCTCCATGAG 2129

Qy    249 PheSerLysTyrArgGlnArgIleLysGlnHisAlaAspAlaValHisLeuIleSerArg 268
          ||||||||||||||||||||||||||||||||||||||||||||||||||||||||||||||
Db   2130 TTCTCAAAATACCGGCAGCGCATTAAGCAGCATGCTGATGCTGTGCACCTCATCTCGCGG 2189

Qy    269 ValThrPheHisTyrLysArgSerSerLeuSerTyrPheGluGlyValCysSerArgThr 288
          ||||||||||||||||||||||||||||||||||||||   ||||||||||||||||||
Db   2190 GTGACATTTCACTATAAGAGAAGCAGTCTGAGTTACTTTGGAGGTGTCTGTTCTCGCACA 2249

Qy    289 ArgGlyValGlyValAsnGluTyrGlyLeuProMetAlaValAlaGlnValLeuSerGln 308
          ||||||||||||||||||||||||||||||||||||||||||||||||||||||||||||||
Db   2250 AGAGGAGTTGGTGTGAATGAGTATGGTCTTCCAATGGCAGTGGCACAAGTATTATCGCAG 2309

Qy    309 SerLeuAlaGlnAsnLeuGlyIleGlnTrpGluProSerSerArgLysProLysCysAsp 328
          ||||||||||||||||||||||||||||||||||||||||||||||||||||||||||||||
Db   2310 AGCCTGGCTCAAAACCTTGGAATCCAATGGGAACCTTCTAGCAGAAAGCCAAAATGTGAC 2369

Qy    329 CysThrGluSerTrpGlyGlyCysIleMetGluGluThrGlyValSerHisSerArgLys 348
          ||||||||||||||||||||||||||||||||||||||||||||||||||||||||||||||
Db   2370 TGCACAGAATCCTGGGGTGGCTGCATCATGGAGGAAACAGGGGTGTCCCATTCTCGAAAA 2429

Qy    349 PheSerLysCysSerIleLeuGluTyrArgAspPheLeuGlnArgGlyGlyGlyAlaCys 368
          ||||||||||||||||||||||||||||||||||||||||||||||||||||||||||||||
Db   2430 TTTTCAAAGTGCAGCATTTTGGAGTATAGAGACTTTTTACAGAGAGGAGGTGGAGCCTGC 2489

Qy    369 LeuPheAsnArgProThrLysLeuPheGluProThrGluCysGlyAsnGlyTyrValGlu 388
          ||||||||||||||||||||||||||||||||||||||||||||||||||||||||||||||
Db   2490 CTTTTCAACAGGCCAACAAAGCTATTTGAGCCCACGGAATGTGGAAATGGATACGTGGAA 2549

Qy    389 AlaGlyGluGluCysAspCysGlyPheHisValGluCysTyrGlyLeuCysCysLysLys 408
          ||||||||||||||||||||||||||||||||||||||||||||||||||||||||||||||
Db   2550 GCTGGGGAGGAGTGTGATTGTGGTTTTCATGTGGAATGCTATGGATTATGCTGTAAGAAA 2609

Qy    409 CysSerLeuSerAsnGlyAlaHisCysSerAspGlyProCysCysAsnAsnThrSerCys 428
          ||||||||||||||||||||||||||||||||||||||||||||||||||||||||||||||
Db   2610 TGTTCCCTCTCCAACGGGGCTCACTGCAGCGACGGGCCCTGCTGTAACAATACCTCATGT 2669

Qy    429 LeuPheGlnProArgGlyTyrGluCysArgAspAlaValAsnGluCysAspIleThrGlu 448
          ||||||||||||||||||||||||||||||||||||||||||||||||||||||||||||||
Db   2670 CTTTTTCAGCCACGAGGGTATGAATGCCGGGATGCTGTGAACGAGTGTGATATTACTGAA 2729
```

```
Qy     449 TyrCysThrGlyAspSerGlyGlnCysProProAsnLeuHisLysGlnAspGlyTyrAla 468
           ||||||||||||||||||||||||||||||||||||||||||||||||||||||||||||
Db    2730 TATTGTACTGGAGACTCTGGTCAGTGCCCACCAAATCTTCATAAGCAAGACGGATATGCA 2789

Qy     469 CysAsnGlnAsnGlnGlyArgCysTyrAsnGlyGluCysLysThrArgAspAsnGlnCys 488
           ||||||||||||||||||||||||||||||||||||||||||||||||||||||||||||
Db    2790 TGCAATCAAAATCAGGGCCGCTGCTACAATGGCGAGTGCAAGACCAGAGACAACCAGTGT 2849

Qy     489 GlnTyrIleTrpGlyThrLysAlaAlaGlySerAspLysPheCysTyrGluLysLeuAsn 508
           ||||||||||||||||||||||||||||||||||||||||||||||||||||||||||||
Db    2850 CAGTACATCTGGGGAACAAAGGCTGCAGGGTCTGACAAGTTCTGCTATGAAAAGCTGAAT 2909

Qy     509 ThrGluGlyThrGluLysGlyAsnCysGlyLysAspGlyAspArgTrpIleGlnCysSer 528
           ||||||||||||||||||||||||||||||||||||||||||||||||||||||||||||
Db    2910 ACAGAAGGCACTGAGAAGGGAAACTGCGGGAAGGATGGAGACCGGTGGATTCAGTGCAGC 2969

Qy     529 LysHisAspValPheCysGlyPheLeuLeuCysThrAsnLeuThrArgAlaProArgIle 548
           ||||||||||||||||||||||||||||||||||||||||||||||||||||||||||||
Db    2970 AAACATGATGTGTTCTGTGGATTCTTACTCTGTACCAATCTTACTCGAGCTCCACGTATT 3029

Qy     549 GlyGlnLeuGlnGlyGluIleIleProThrSerPheTyrHisGlnGlyArgValIleAsp 568
           |||||||||||||||||||||||||||||||||||||||||||||||||||||||||||||
Db    3030 GGTCAACTTCAGGGTGAGATCATTCCAACTTCCTTCTACCATCAAGGCCGGGTGATTGAC 3089

Qy     569 CysSerGlyAlaHisValValLeuAspAspAspThrAspValGlyTyrValGluAspGly 588
           ||||||||||||||||||||||||||||||||||||||||||||||||||||||||||||
Db    3090 TGCAGTGGTGCCCATGTAGTTTTAGATGATGATACGGATGTGGGCTATGTAGAAGATGGA 3149

Qy     589 ThrProCysGlyProSerMetMetCysLeuAspArgLysCysLeuGlnIleGlnAlaLeu 608
           ||||||||||||||||||||||||||||||||||||||||||||||||||||||||||||
Db    3150 ACGCCATGTGGCCCGTCTATGATGTGTTTAGATCGGAAGTGCCTACAAATTCAAGCCCTA 3209

Qy     609 AsnMetSerSerCysProLeuAspSerLysGlyLysValCysSerGlyHisGlyValCys 628
           ||||||||||||||||||||||||||||||||||||||||||||||||||||||||||||
Db    3210 AATATGAGCAGCTGTCCACTCGATTCCAAGGGTAAAGTCTGTTCGGGCCATGGGGTGTGT 3269

Qy     629 SerAsnGluAlaThrCysIleCysAspPheThrTrpAlaGlyThrAspCysSerIleArg 648
           ||||||||||||||||||||||||||||||||||||||||||||||||||||||||||||
Db    3270 AGTAATGAAGCCACCTGCATTTGTGATTTCACCTGGGCAGGGACAGATTGCAGTATCCGG 3329

Qy     649 AspProValArgAsnLeuHisProProLysAspGluGlyProLysGly 664
           |||||||||||||||||||||||||||||||||||||||||||||||||
Db    3330 GATCCAGTTAGGAACCTTCACCCCCCCAAGGATGAAGGACCCAAGGGT 3377
```